

·病例报告·

延髓起病型运动神经元病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征1例[☆]薛志远* 肖忠林[△] 岳宇娇* 向桃* 程明[⊗]

【摘要】 本文报告1例34岁男性患者,以吐词不清、饮水呛咳起病,病情加重后逐渐出现四肢无力,双手和后背肌肉萎缩,白天困倦及疲劳等。体格检查:咽反射减弱,背阔肌、双手大小鱼际肌、骨间背肌萎缩,双上肢肌张力降低,双下肢肌张力增高,上下肢肌力不同程度下降,腹壁反射减弱,膝腱反射亢进,双侧Babinsk征及其他上下运动神经元选择性受累体征阳性。结合肌电图检查及多导睡眠图监测(polysomnography,PSG)诊断为延髓起病型运动神经元病(bulbar-onset motor neuron disease, Bo-MND)合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS),口服利鲁唑及系统康复治疗后好转出院,随访1个月患者死亡。Bo-MND合并OSAHS病例罕见,且OSAHS发病隐匿,通过分享该病例的临床诊治过程提高对该类疾病认识,避免漏诊。

【关键词】 运动神经元病 肌萎缩性侧索硬化 睡眠呼吸暂停 低通气综合征 渐冻症 睡眠障碍 呼吸障碍 利鲁唑

【中图分类号】 R744.8

【文献标识码】 A

Bulbar onset motor neuron disease with double degree obstruction sleep apnea syndrome: a case report.
XUE Zhiyuan, XIAO Zhonglin, YUE Yujiao, XIANG Tao, CHENG Ming. Chengdu Jinniu District People's Hospital. No. 389, Huazhaobi Street, Jinniu District, Chengdu 610000, China. Tel: 028-62603376.

【Abstract】 A 34-year-old male patient initially presented with slurred speech and choking on drinking water, and gradually developed weakness of limbs, atrophy of hands and back muscles, daytime sleepiness and fatigued. Physical examination showed that the muscle tension of both upper limbs decreased and the lower increased, the latissimus dorsi, thenar muscles of both hands, and interosseous dorsal muscles atrophied, the muscle strength of upper and lower limbs decreased to varying degrees. The pharynx reflex and abdominal wall reflex weakened, while the knee tendon reflex became hyperactive. There were positive Bilateral Babinsk sign positive and other positive signs of selective involvement of upper and lower motor neurons. Combined with electromyography and polysomnography (PSG), patient was diagnosed as having bulbar onset motor neuron disease (Bo-MND) combined with obstructive sleep apnea syndrome (OSAHS). After oral administration of riluzole and systematic rehabilitation, the patient was discharged. The patient died after 1 month follow-up. Given the rare nature of Bo-MND complicated with OSAHS and the insidious onset of OSASH in this case, the present report may increase our understanding of this kind of disease and avoid missed diagnosis.

【Key words】 Motor neuron disease Amyotrophic lateral sclerosis Sleep apnea Hypoventilation syndrome Frostbite Sleep disorders Respiratory disorders Riluzole

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2022.08.006

[☆] 国家自然科学基金项目(编号:82060218);成都市卫健委科研课题(编号:2021304);成都市卫健委科研课题(编号:2022057)

* 成都市金牛区人民医院(成都 610000)

[△] 中国人民解放军西部战区总医院

* 遵义医科大学附属医院

[⊗] 通信作者(E-mail: 17084599@qq.com)

延髓起病型运动神经元病(bulbar-onset motor neuron disease, Bo-MND)以言语不清和吞咽困难为首发症状,较其他类型运动神经元病(motor neuron disease, MND)更为少见,Bo-MND合并OSAHS更容易损害呼吸功能,增加患者死亡风险。该病例罕见,国内外暂无相关报告,现报告Bo-MND合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)病例1例,通过总结疾病的特点、诊断和鉴别诊断提高对该病的认识。

1 临床资料

患者,男,34岁,因“吐词不清、饮水呛咳3个月,加重伴四肢无力2个月”入院。2021年1月,患者突发吐词不清,语速快时伴声音嘶哑,饮水呛咳。随病情进展,2021年4月逐渐出现四肢无力(右上肢→左上肢→双下肢),手臂上抬和双手抓握困难,局部肌肉不自主跳动,双手和后背肌肉萎缩,抬腿困难,走路不稳。患者既往体健,无吸毒、吸烟、酗酒、中毒、营养不良、特殊用药及旅行史等,无类似疾病家族史。

体格检查:身高162 cm,体质量63 kg,神清,反应迟钝,嗅觉无减退,双眼视力正常,眼球活动正常,双侧瞳孔正圆等大,直径约3 mm,直接对光反射及间接对光反射灵敏,额纹对称,面部感觉正常,鼻唇沟无变浅,鼓腮无漏气,悬雍垂居中,伸舌居中,双耳听力正常,声音嘶哑,饮水呛咳,咽反射减弱,双手大小鱼际肌、骨间背肌萎缩,双上肢肌张力降低,双下肢肌张力增高,胸锁乳突肌、斜方肌肌力2级,背阔肌肌肉萎缩,双侧肱二头肌、肱三头肌3级,腕伸肌2级,中指指屈肌、小指外展肌1级,双侧髂腰肌、股四头肌、胫前肌、腓肠肌、比目鱼肌肌力3级,指鼻试验阳性,行走不稳,跨阈步态,四肢痛觉、温度觉正常,触觉、位置觉、运动觉和振动觉正常,皮肤定位感觉、两点辨别感觉、图形觉及实体觉检查正常,腹壁反射、提睾反射减弱,双侧肱二头肌、肱三头肌反射、桡骨骨膜反射减弱,膝腱反射、跟腱反射亢进,掌颌和胸大肌反射阳性,双侧Babinski征、Gordon征、Oppenheim征阳性,颈软,自主神经功能正常。

免疫检查,CD4⁺细胞亚群31.7%(正常参考值33.19%~47.57%),CD3细胞亚群61.6%(正常参考值66.9%~83.1%),肿瘤标志物CA72-4 19.10 U/mL(正常参考值<6.5 U/mL)。血气分析PaCO₂ 52 mmHg(正常参考值35~45 mmHg),甲状

腺功能、抗核抗体谱、抗内因子抗体、抗CCP抗体、维生素B₁₂、VE、叶酸、感染标志物(HIV、乙肝、梅毒)、疱疹病毒、凝血功能、血常规、二便常规、CK-MB、TNT、BNP、ESR、CRP、肝肾功能、电解质、载脂蛋白、血糖、PET-CT、新斯的明试验、脑脊液检查及头部和颈椎MRI检查均无异常。腹部彩色多普勒超声:胆囊壁胆固醇沉积,前列腺钙化。胸部CT:双肺少量结节。肌电图检查报告:左正中神经运动传导CMAP波未引出,双侧尺神经,右侧正中神经运动传导CMAP波幅降低DML部分延长,MNCV可,双侧尺神经F波未引出,右胫骨前肌,左股四头肌内侧头,左第一骨间背侧肌,右肱二头肌,左颏舌肌,右脊旁肌T10呈神经源性损害。考虑舌下神经核、颈段、胸段、腰段脊髓前角病变,诊断为Bo-MND。予口服利鲁唑50 mg,每天2次,疗程5个月,但治疗效果差,伴白天困倦、疲劳,多导睡眠图监测(polysomnography, PSG)提示睡眠呼吸暂停,重度阻塞型,夜间睡眠低氧血症重度,睡眠结构紊乱(呼吸暂停指数39.4,低通气指数7.7,呼吸障碍指数47.0,血氧饱和度最低72%,共331次呼吸暂停,总时间03:08:49,64次低通气,总时间00:34:59)。膈肌彩超:右膈肌运动15 mm,左膈肌运动10 mm。耳鼻喉内窥镜检查:鼻炎。出院诊断:①Bo-MND;②双重度OSAHS;③高碳酸血症;④鼻炎。治疗1个月出院,随访1个月患者死亡。

2 讨论

MND包括肌萎缩侧索硬化、进行性肌萎缩、进行性延髓麻痹、原发性侧索硬化及其他类型(如连枷臂综合征、连枷腿综合征)等^[1]。据统计,以肌无力为首发症状的患者数量最多,其次是进行性肌肉萎缩,延髓症状的数量最少,极个别患者以面部感觉异常、味觉减退、肢体疼痛、复视为首发症状^[2]。该疾病需要下列疾病进行鉴别:①脊髓丘脑束一疑



图1 患者前臂、双手肌肉 患者双手背侧骨间肌肉、大小鱼际肌肉萎缩,指伸、指屈肌无力。

核综合征:见于延髓梗死,脊髓丘脑侧束受损,查体病灶对侧肢体痛温觉减退。②脑桥中央髓鞘溶解综合征:常伴有电解质及血糖代谢紊乱,病灶主要位于脑桥基底部,呈对称性分布。③脊髓延髓肌肉萎缩症:雄激素不敏感,男性乳房女性化。④重症肌无力:神经-肌肉接头传递功能障碍的获得性自身免疫性疾病,新斯的明试验阳性。⑤副肿瘤综合征:血液肿瘤标记物升高,PET-CT检查可助诊断。患者以吐词不清和饮水呛咳为首发症状,肌电图检查提示舌下神经核、颈段、胸段、腰段脊髓前角病变,符合MAMEDE等^[3]提出的MND诊断标准,排除上述等疾病后诊断为Bo-MND。诊治期间,多次建议患者行基因检测,但患者因经济原因拒绝,因此致病基因、遗传性及散发性不详。MND预后差,生存率极低,利鲁唑和依达拉奉是目前常用的延缓病情药物,但不能阻止疾病进展,病程终末期累及呼吸肌导致呼吸衰竭和死亡^[4]。

既往研究将MND引起的睡眠呼吸障碍分为4种类型^[5]:低通气、中枢性睡眠呼吸暂停、OSAHS及混合性睡眠呼吸暂停。延髓麻痹多合并OSAHS,呼吸暂停指数明显升高,呼吸暂停事件发生于非快动眼睡眠期,鼾声大,口鼻气流消失,但腹式呼吸仍存在;中枢性及混合性睡眠呼吸暂停指数均相对偏低;PSG是目前诊断金标准,双水平正压通气治疗有效^[6]。MND合并OSAHS患者夜间睡眠剥夺,睡眠效率低,易引起疲劳^[7-9]。该患者体型中等,睡眠期间无打鼾,仅白天困倦、疲劳,而PSG发现隐匿的双重度OSAHS,漏诊增加突发死亡风险。为明确OSAHS病因进一步行耳、鼻和喉内窥镜,但未发现气道解剖异常,无胸廓疾病、肺纤维化等继发OSAHS相关疾病,因此,考虑本病例OSAHS病因可能为:①延髓支配的呼吸调节功能异常;②MND累及左侧颊舌肌,睡眠期间颊舌肌松弛阻塞气道;③左侧膈神经受损、膈肌麻痹,肺通气障碍。

由于Bo-MND的病因机制尚不清楚,目前仍缺乏有效、安全的治疗措施,主张神经科、呼吸科、营养科、康复医学科等专业联合诊治。针对呼吸功能管理,中国2012版肌萎缩性侧索硬化诊疗指南推荐,当最大肺活量(forced vital capacity, FVC)<预计值的70%或夜间SpO₂明显降低时,应启动无创通气治疗^[10]。虽然该患者FVC正常,但夜间SpO₂最低72%,存在长期使用无创通气治疗指征,然而家属拒绝,仅单纯经鼻导管吸氧(2 L/min),膈肌起搏治疗和肺康复训练(每天1次,每次30 min)包括建立有效呼吸模式、胸腔松动训练、呼吸肌训练,消除膈肌疲劳,增加膈肌收缩力量,扩大胸容量增加潮气量,改善心肺功能,运动疗法和肌力训

练(每天1次,每次30 min)增加肌力预防肌肉萎缩,经颅磁刺激(低频 双侧前额叶背外侧区域30 min,每天1次)调节大脑皮层的兴奋性,吞咽功能训练(每天1次,每次30 min)包括口腔肌肉训练、低频电刺激,冷疗改善吞咽功能,降低误吸风险,针灸疏通经络(辩证取穴,每天1次,每次30 min)。出院随访1个月死亡,比单纯MND病情进展更快,远低于平均生存周期,推测主要原因可能为:①MND本身持续进展;②未被有效控制的OSAHS,患者长期慢性缺氧,体内二氧化碳积聚,酸碱平衡代谢紊乱,呼吸衰竭;③OSAHS相关性猝死。

综上,延髓起病型MND可能存在隐匿的OSAHS,建议临床工作中常规完善PSG等避免漏诊,尽早识别OSAHS并及时干预,重视呼吸功能管理,最大程度提高患者生活质量及延长寿命。

参 考 文 献

- [1] BRUSS D M, PRASHANTH V, TAHSEEN M. Facial Onset Sensory and Motor Neuronopathy-Like Syndrome: A Case Report[J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2022, 24(1): 55-58.
- [2] LI JC, WU YF. Clinical analysis of 100 cases of motor neuron disease[J]. Modern Practical Medicine, 2020, 32(8): 78-79.
- [3] MAMEDE D C. Electrodiagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Existing Guidelines[J]. J Clin Neurophysiol, 2020, 37(4): 294-298.
- [4] CINZIA V, SAVINA A, MARIO S. Histamine beyond its effects on allergy: Potential therapeutic benefits for the treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)[J]. Pharmacol Ther, 2019, 202: 120-131.
- [5] ARNARDOTTIR E S, SIGRIDUR I A, MARIA O, et al. The Sleep Revolution project: the concept and objectives[J]. J Sleep Res, 2022, 31(4): e13630.
- [6] 苏小凤, 刘霖, 仲琳, 等. 中国阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患病率的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(10): 1187-1194.
- [7] ZHOU L, OUYANG RY, CHENG P, et al. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and alveolar hypoventilation syndrome in motor neuron disease: A case report and literature review[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2018, 43(1): 106-112.
- [8] RUSHKEVICH Y N, HALIYEUSKAYA O V, LIKHACHEV S A. Sleep-disordered breathing in motor neuron disease[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2018, 118(4): 119-123.

- [9] MATTHIAS B, CHRISTIAN G, CORNELIA H, et al. Prevalence of sleep apnoea and capnographic detection of nocturnal hypoventilation in amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(4): 418-424.

华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 531-533.

(收稿日期: 2022-04-12)

(责任编辑: 李立)

- [10] 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组, 中

《中国神经精神疾病杂志》参考文献著录规则

本刊参考文献著录采用 GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》。该标准规定了参考文献的著录项目、著录顺序、著录用符号、著录用文字、各个著录项目的著录方法以及参考文献在正文中的标注法。现将该标准中常用信息摘录于下。

1 专著的著录格式

主要责任者. 题名: 其他题名信息 [文献类型标识/文献载体标识]. 其他责任者. 版本项. 出版地: 出版者, 出版年: 引文页码[引用日期]. 获取和访问路径. 数字对象为宜标识符。

示例:

- [1] 陈登原. 国史旧闻: 第 1 卷[M]. 北京: 中华书局, 2000: 29.
- [2] 哈里森, 沃尔德伦. 经济数学与金融数学[M]. 谢远涛, 译. 北京: 中国人民大学出版社, 2012: 235-236.
- [3] 赵学功. 当代美国外交[M/OL]. 北京: 社会科学文献出版社, 2001 [2014-06-11]. <http://www.cadal.zju.edu.cn/book/trySinglePage/33023884/1>.

2 连续出版物中析出文献的著录格式

析出文献主要责任者. 析出文献题名 [文献类型标识/文献载体标识]. 连续出版物题名: 其他题名信息, 年, 卷(期): 页码[引用日期]. 获取和访问路径. 数字对象唯一标识符。

示例:

- [1] 袁训来, 陈哲, 肖书海, 等. 蓝田生物群: 一个认识多细胞生物起源和早期演化的新窗口 [J]. 科学通报, 2012, 55(24): 3219.
- [2] 李幼平, 王丽. 循证医学研究方法: 附视频[J/OL]. 中华移植杂志(电子版), 2010, 4(3): 225-228 [2014-06-09]. <http://www.cqvip.com/Read/Read.aspxid=36658332>.
- [3] KANAMORI H. Shaking without quaking [J]. Science, 1998, 279(5359): 2063.
- [4] FRESE K S, KATUS H A, MEDER B. Next-generation sequencing: from understanding biology to personalized medicine [J/OL]. Biology, 2013, 2(1): 378-398 [2013-03-19]. <http://www.mdpi.com/2079-7737/2/1/378>. DOI: 10.3390/biology2010378.

3 其他应注意的问题

个人著者, 其姓全部著录, 字母全大写, 名可缩写为首字母; 如用首字母无法识别该人名时, 则用全名。西文期刊刊名的缩写可参照 ISO 4 的规定。本刊参考文献标注方法采用顺序编码制, 即按正文中引用文献出现的先后顺序连续编码, 将序号置于方括号中, 参考文献表中各篇文献按正文部分标注的序号依次列出。

该标准中其他规则及示例请见原文。